

비스포스포네이트와 연관된 악골 괴사의 임상 양상

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 아주대학교 의과대학 치과학교실¹, 경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실²,
경희대학교 치의학전문대학원 예방사회치과학교실³, 경희대학교 의학전문대학원 핵의학교실⁴

정윤석 · 김은경 · 이민석 · 이정근¹ · 권용대² · 박용덕³ · 김덕윤⁴

Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Characteristics of Patients in Korea

Yoon-Sok Chung, Eun-Kyung Kim, Min-Suk Lee, Jeong Keun Lee¹,
Yong-Dae Kwon², Yong-Duk Park³, Deog-Yoon Kim⁴

*Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Oral and Maxillofacial Surgery¹,
Ajou University School of Medicine, Suwon,
Department of Oral and Maxillofacial Surgery², Department of Preventive and Public Health Dentistry³,
Kyung Hee University School of Dentistry, Seoul,
Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University School of Medicine⁴, Seoul, Korea*

Objectives: The purpose of this study is to describe the clinical characteristics of patients diagnosed with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) and to identify potential risk factors.

Methods: Twenty cases were identified who were diagnosed as BRONJ at the Ajou University Hospital and Kyung Hee University Hospital. We performed a retrospective review of charts.

Results: Fifteen cases of BRONJ were developed in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates while 5 cases were developed in patients with malignancy treated with IV bisphosphonates. Mean age of BRONJ group was 69.4 (48~84) years-old and 14 of 20 (70%) were women. Eleven cases (55%) occurred in the maxilla and 9 cases (45%) occurred in the mandible. Six out of 20 (30%) had history of diabetes mellitus, 4 out of 20 (20%) had history of rheumatoid arthritis, 6 out of 20 (30%) took glucocorticoid, and 15 of 20 (75%) had dental extractions before diagnosis of BRONJ. The mean duration of bisphosphonates administration was 3.3 (SD=0.5) years. The management of BRONJ was surgical in 17 patients, nonsurgical in two patients and one patient was lost to follow up.

Conclusion: Old age, female sex, and previous invasive dental procedure were the most common characteristics of those who developed BRONJ. Concomitant disease including diabetes mellitus, glucocorticoid use might influence the development of BRONJ.

Key Words: Bisphosphonate, Osteonecrosis of the jaw, Old age, Female sex, Previous dental procedures

Received: September 20, 2009 **Revised:** October 5, 2009 **Accepted:** October 29, 2009

Corresponding Author: Deog-Yoon Kim, Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea

Tel: +82-2-958-8211, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: petct@paran.com

* 본 연구의 일부는 대한골다공증학회 연구비 보조로 수행되었으며, 연구비 지원에 감사드립니다.

비스포스포네이트는 골흡수억제제로 1977년에 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트가 파제트 병의 치료제로 처음 쓰이기 시작하였다. 이후 개발된 2세대, 3세대 비스포스포네이트들은 나이트로젠을 함유하여 보다 강력한 골 흡수 억제효과를 가지게 되었으며, 1994년 미국 식품의약국의 승인을 얻어 골다공증, 골감소증과 당질코르티코이드 유발성 골다공증 등의 치료제로 사용되어 왔다. 2003년 비스포스포네이트 관련 약골 피사가 처음 보고된 이후 현재까지 증가하는 추세로 알려져 있다^{1,2}. 비스포스포네이트 관련 약골 피사는 비스포스포네이트를 과거에 복용하였거나, 현재 복용하고 있는 환자에서 약골 부위에 뼈가 노출되어 있으면서 적절한 치료에도 불구하고 8주 이상 치유되지 않는 경우에 진단될 수 있다. 비스포스포네이트 관련 약골 피사의 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았으나 비스포스포네이트 사용으로 새로운 혈관 생성 억제로 인한 혈류 저하 및 뼈의 미세 구조 변화로 인하여 골 피사가 발생하는 것으로 생각되고 있다. 특히 혈류 분포가 풍부하며 매우 짧은 주기로 뼈의 turnover가 일어나는 약골에서 주로 일어나게 된다. 따라서 가장 주된 위험 인자는 발치 및 치주 질환, 의치로 인한 부분적 외상 등의 국소인자로 알려져 있으며, 이외에도 비스포스포네이트의 종류와 투여 기간 및 고령, 악성 종양, 만성 신부전, 당뇨, 당질코르티코이드 제제 사용, 흡연, 음주 등의 전신 인자가 영향을 미치는 것으로 생각되고 있다³. 현재까지 비스포스포네이트 관련 약골 피사의 발생률은 100,000명/년 당 0.7명으로 보고된바 있으며³, 골다공증의 치료제로 널리 사용 중인 알렌드로네이트의 경우 주 1회씩 복용하였을 경우 발병률은 0.01~0.04%이며, 발치를 시행한 경우 0.09~0.34%로 증가하는 것으로 알려진바 있다⁴.

이 연구에서는 국내에서 비스포스포네이트 관련 약골 피사 20례의 임상 양상, 위험 인자 및 치료 방법과 치료 결과를 분석하여 향후 비스포스포네이트를 사용하는 환자에 있어서 약골 피사의 발병의 예방 및 올바른 치료 방법 및 예후 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 대한골다공증학회를 통해 2006년부터 2008년까지 아주대학교병원 및 경희의료원의 내과 및 치과에 내원한 환자 중에서 비스포스포네이트 관련 약골 피사 환자들을 모집하여 진행되었다. 그 결과 아주대학교병원 및 경희대학교병원에서 20명의 환자들이 모집되었으며, 이들의 의무기록 검토를 통한 후향적 연구로 진행되었다. 모든 환자들은 American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS)에서 정의한 비스포스포네이트 관련 약골 피사 진단 기준³을 만족하였다. 즉, 모든 예에서 8주 이상 약골 부위의 뼈가 노출된 상태였으며, 현재 또는 과거에 비스포스포네이트를 투여한 적이 있었고, 구강 악안면 부위에 방사선 치료를 받은 적이 없는 경우이었다.

결 과

1. 환자 군의 특징 및 과거 병력

환자들은 모두 20명이었으며 남자가 6명, 여자가 14명으로 남녀 성비는 3:7로 나타났으며 환자들의 진단 당시 평균 연령은 69.4세(48~84)였다. 20명의 환자 중 15명의 환자는 골다공증의 치료를 위해, 5명의 환자는 악성 종양의 골 전이의 치료를 위하여 비스포스포네이트를 사용한 것으로 나타났다. 악성 종양의 경우 다발성 골수종이 가장 많았고(60%), 그 외에 유방암의 뼈 전이(20%)와 전립선 암(20%)이 있었다. 골다공증 환자들의 평균 연령은 73.3세로 비교적 높았으며, 악성 종양과 관련된 환자들은 57.8세로 상대적으로 낮았다.

2. 비스포스포네이트 치료

골다공증성 환자들의 경우 가장 많이 사용된 비스포스포네이트는 알렌드로네이트를 단독으로 사용한 환자가 13명(87%)이었으며, 2명(13%)의 환자는 알렌드로네이트를 복용하다가 리세드로네이트로 변경하여 사용한 것으로 나타났다. 악성 종양 환자 5명 중에서는 3명의 환자가 파미드로네이트를 2명의 환자가 졸레드로네이트를 사용한 것으로 나타났다.

Table 1. Clinical characteristics of the BRONJ patients

Pt. No	Age /Sex	Underline Diagnosis	Bisphosphonates (years)	Co-morbid diseases	Co-medications	Precipitating events	Site of BRONJ
Oral bisphosphonates for osteoporosis							
1	67/F	Osteoporosis	Alendronate (4)	DM		Extraction	Mandible
2	71/F	Osteoporosis	Alendronate, risedronate (3)	DM		Spontaneous extraction	Maxilla
3	77/F	Osteoporosis	Alendronate, risedronate (unknown)	CRF		Extraction	Maxilla
4	66/F	Osteoporosis	Alendronate (4)	DM		Implant	Mandible
5	81/M	Osteoporosis	Alendronate (3.8)	CRF, CHF	Glucocorticoid	Extraction	Maxilla
6	72/F	Osteoporosis	Alendronate (5)	DM		None	Maxilla
7	62/F	Osteoporosis	Alendronate (3.5)			Extraction	Maxilla
8	77/F	Osteoporosis	Alendronate (7.5)			Extraction	Mandible
9	84/F	Osteoporosis	Alendronate (1)			Extraction	Maxilla
10	78/F	Osteoporosis	Alendronate (3)			Extraction	Maxilla
11	68/F	Osteoporosis	Alendronate (3.5)	RA		Application of denture	Maxilla
12	78/F	Osteoporosis	Alendronate (7)	RA		Pus drainage	Mandible
13	77/F	Osteoporosis	Alendronate (2.5)	RA		Extraction	Maxilla
14	69/F	Osteoporosis	Alendronate (4)	DM, RA		Extraction	Mandible
15	72/M	Osteoporosis	Alendronate (4)	DM		Extraction	Mandible
Intravenous bisphosphonates for malignant bone disease							
16	48/F	Breast cancer bone metastasis	Zolendronate (0.8)		CTx+glucocorticoid	Extraction	Maxilla
17	50/M	Multiple myeloma	Pamidronate (4)		CTx+glucocorticoid	Extraction	Mandible
18	74/M	Prostate cancer	Zolendronate (1)		CTx+glucocorticoid	Extraction	Maxilla
19	66/M	Multiple myeloma	Pamidronate (1)		CTx+glucocorticoid	None	Mandible
20	51/M	Multiple myeloma	Pamidronate (1)		CTx+glucocorticoid	Extraction	Mandible

CTx : Chemotherapy

또한 비스포스포네이트 관련 악골 괴사 진단 당시 평균 비스포스포네이트의 사용 기간은 3.3년으로, 골다공증 환자들의 경우 4년이었고, 악성 종양 환자들의 경우 1.6년이였다.

3. 유발 인자

전체 20명 중 15명(75%)의 환자들이 악골 괴사 발병 이전에 발치를 한 과거력이 있었으며, 모두 발치를 한 부위에서 골 괴사가 일어난 것으로 나타났다. 그 외에 의치 제작(n=1), 임플란트(n=1), 배농술(n=1)과 같은 시술과 관련되어 발생한 경우가 있었고 특별한 유발 인자 없이 발생한 경우가 2명(10%) 있었다.

4. 발생 부위

비스포스포네이트 관련 악골 괴사의 발생 부위는 상악골이 11명(55%)이었고, 하악골이 9명(45%)이었으며, 12명(60%)이 좌측, 8명(40%)이 우측에 발생한 것으로 나타났다.

5. 임상 양상 및 위험 인자

Table 1은 환자가 비스포스포네이트 관련 악골 괴사와 관련된 증상으로 처음 내원하였을 당시를 기준으로 작성한 환자들의 임상 양상을 보여주고 있다. 20명의 환자들 중 6명(30%)이 당뇨병에 이환되어 있

Table 2. Treatment, pathology, and microbial reports of BRONJ patients

Pt. No	Stage	Treatments	Pathology reports	Microbiology findings
1	2	Incision & drainage, antibiotics	No	
2	2	Bridge cutting, antibiotics	Dead bone	
3	2	Conservative dental care, antibiotics	No	
4	2	Sequestrectomy, implant removal, antibiotics	Dead bone	
5	2	Curettage, Sequestrectomy, Decortification, antibiotics	Dead bone	
6	2	Incision & drainage, curettage, sequestrectomy, antibiotics	osteonecrosis	
7	2	Incision & drainage, extraction → laser application → sequestrectomy, antibiotics	Acute and chronic osteomyelitis with bacterial colonies	Gram+Cocci
8	3	Incision & drainage, curettage → laser application → partial mandibulectomy & fistulectomy, antibiotics	Acute and chronic osteomyelitis	Consistent with actinomycoses, a few of Enterobacter cloacae
9	2	Dressing & tampon change, antibiotics	Acute and chronic inflammation	
10	2	Incision & drainage → curettage & dressing, antibiotics	Osteonecrosis	
11	2	Incision & drainage → dressing, antibiotics	Osteonecrosis	
12	2	Sequestrectomy, antibiotics	Dead bone with acute & chronic inflammation	
13	2	Incision & drainage → sequestrectomy & extraction, antibiotics	Chronic osteomyelitis	
14	2	Incision & drainage → sequestrectomy → laser application, antibiotics	Acute and chronic osteomyelitis	Moderate of Streptococcus viridans
15	2	Incision & drainage → dressing → sequestrectomy, antibiotics	Chronic osteomyelitis	Moderate of Streptococcus viridans
16	2	Sequestrectomy, antibiotics	Osteonecrosis c osteomyelitis	
17	2	Curettage	Dead bone with inflammation	
18	2	Saucerization	Dead bone	
19	2	Not mentioned	Osteonecrosis	
20	2	Saucerization	Dead bone	

었으며, 골다공증 환자들 가운데서는 40%가 당뇨병을 가지고 있었다. 또한 류마티스 관절염 환자가 4명(20%) 있었으며, 그 외에 신부전, 심부전 환자들이 각각 2명, 1명 있었다. 의무기록 검토로 당질코르티코이드 복용력이 명확히 있었던 환자는 6명(30%)이었으나, 나머지 환자들에게서 정확한 복용 여부를 얻지는 못하였다. 악성 종양 환자들은 종양과 관련하여 5명 모두 Doxorubicin와 Docetaxel (유방암), Bortezomib (다발성 골수종), Estramustine (전립선암) 등의 항암제 치료를 받은 것으로 나타났다.

6. 병의 단계

환자들의 병의 단계는 AAOMS 2009의 가이드라인에 따라 나누었다. 모든 환자들에서 뼈의 노출이 존재하는 상태였으며, 통증을 동반하고 있어 2기(stage 2)였으며, 1명의 환자에서는 누공을 형성하여 3기(stage 3)에 해당하였다.

7. 병리학적 소견 및 감염 여부

환자들의 병변 부위에서 시행한 조직 검사 상 12

명(70%)에서 dead bone (osteonecrosis, sequestrum), 6명(30%)에서 골수염 소견을 나타냈으며, 2명은 임상적으로 악골 괴사를 진단하고 조직 검사를 시행하지 않았다. 병리 조직 검사상 세균 감염 여부는 4명(20%)의 환자에서 확인되었으며, actinomyces가 1명에서 관찰되었다.

8. 치료 방법

치료 방법은 크게 수술적 치료와 비수술적 치료로 나뉘었다. 17 (85%)명의 환자들이 절개 및 배농을 비롯한 sequestrectomy, saucerization, extraction, laser application 등의 수술적 치료를 시행하였다(Table 2). 1명의 환자는 합병증으로 발생한 누관의 치료를 위해 mandibulectomy & fistulectomy를 시행하였으며, 2명(10%)의 환자만이 수술적 치료 없이 보존적인 치료만을 시행하였다. 모든 환자에서 항생제 치료를 시행하였고 구강 위생을 철저히 하도록 하였다.

고 찰

비스포스포네이트 관련 악골 괴사는 비교적 최근에 발생한 질환으로, 2003년 Marx 등¹에 의해 처음 비스포스포네이트의 사용과 악골 괴사의 관련성을 보고한 이후 수많은 증례들이 보고되고 있다. 인구의 노령화와 함께 비스포스포네이트를 복용하는 환자 수가 점차 증가하는 추세이며, 최근 비스포스포네이트 관련 악골 괴사에 대한 인식 또한 점차 확대됨에 따라 그 발병률은 현재 보고되고 있는 수치보다 증가될 것으로 보인다. 또한 비스포스포네이트 관련 악골 괴사가 처음 보고되기 시작하였을 당시에는 골 흡수 억제 효과가 큰 졸레드로네이트나 파미드로네이트를 정주 한 경우에 주로 발생하며 상대적으로 골 흡수 억제 효과가 적은 알렌드로네이트와 같은 경구 제제에서는 거의 발생하지 않는 것으로 알려졌으나 최근에는 경구 제제를 복용한 환자에서도 많은 증례들이 보고되고 있다^{5,6}. Yarom 등이 2개의 임상 시험 센터에서 진행한 연구 결과에 따르면 비스포스포네이트 관련 악골 괴사 환자의 8.9%가 경구 복용으로 발생한 것으로 나타났으며⁷, Saussez

등은 12%가 경구 복용으로 발생한 것으로 보고하였다². 그러나 본 연구를 포함한 국내에서의 보고를 종합하면 한국에서는 악성종양에 의한 악골 괴사보다는 골다공증 환자에서 악골 괴사가 더 많이 발생하는 것으로 생각된다. 여기에는 다음과 같은 몇 가지 가능성이 제시된다. 첫 번째 골다공증 환자의 숫자 및 투여기간이 악성종양 환자보다 많고 길다. 둘째 악성종양 환자에서 비스포스포네이트의 처방 빈도가 외국보다 낮을 것으로 추정된다.

Pazianas 등이 비스포스포네이트 관련 악골 괴사에 관한 11개의 연구들을 메타 분석한 결과에 따르면, 환자들의 평균 연령은 68세, 남녀비는 1 : 8로 여성에게 호발하는 것으로 나타났다⁸. 본 연구에서도 환자들의 평균 연령은 69.4세, 남녀비는 3 : 7로 유사한 결과를 보였다. 또한 Yarom 등의 연구에 따르면 악골 괴사가 나타나기 전 비스포스포네이트 제제의 복용 기간은 평균 4.1년으로 나타났으며⁷, Marx 등은 알렌드로네이트의 경우 3년(36개월)인 반면 파미드로네이트의 경우 14.3개월, 졸레드로네이트는 9.4개월로 보고하였다⁹. 본 연구 역시 평균 약물 복용 기간은 3.3년으로 이전의 연구들과 거의 유사한 결과를 보였으며, 알렌드로네이트가 대부분인 골다공증 환자의 경우 평균 4년, 졸레드로네이트와 파미드로네이트가 대부분인 악성 종양 환자 들은 평균 1.6년으로 나타났다.

많은 연구들을 통해 당뇨병, 만성 신부전, 악성 종양, 항암 요법, 당질코르티코이드제 등이 비스포스포네이트 관련 악골 괴사의 위험도를 증가시키는 전신 인자로 알려져 있다. 본 연구에서도 환자들의 동반 질환과 다른 약물의 복용력과 관련된 조사를 시행하였으며, 30%의 환자가 당뇨병을 가지고 있었으며, 20%의 환자에서는 류마티스 관절염의 과거력을 보였다. 악성 종양 환자들의 경우 악성 종양 자체가 위험인자이면서, 강력한 골흡수 억제 효과를 가진 비스포스포네이트 제제를 정주하고, 악성 종양의 치료법으로 당질코르티코이드 제제가 포함되어 있는 경우가 많아 발병의 위험도가 더욱 증가한 것으로 보인다.

일반적으로 감염과 관련된 악골 괴사는 하악골보

다 상악골에 호발하는 특징을 가지고 있으나¹⁰, 비스포스포네이트 관련 악골 괴사는 상악골보다는 하악골에 많이 발생하며, 특히 후방부 설측에 호발하는 것으로 알려져 있다^{9,11}. 이는 이 부위가 다른 부위에 비해 점막이 얇고 혈관 분포가 좋지 못하며, 상대적으로 뼈돌출이 현저하여 외부 손상에 취약한 국소적 위험인자를 갖고 있기 때문으로 생각되고 있다.

또한 병변 부위의 감염 여부가 병변의 악화에 크게 기여하는 것으로 하는 것으로 알려져 있으며, 일부에서는 감염이 효과적으로 관리되는 지의 여부가 병변의 호전에 가장 중요한 인자라고 주장하기도 하였다. 특히 Hansen 등의 연구 결과에 따르면 일반적으로 악골에서 Actinomyces의 감염이 흔하지 않은 데 반해, 비스포스포네이트 관련 악골 괴사 환자의 대부분에서 Actinomyces가 동정된 것으로 나타나 이러한 균주의 감염이 병변의 발생에 작용을 할 것으로 보고된 바 있다¹². 하지만 이러한 병변 부위의 세균들의 증식이 단지 집락 형성에 불과한 것인지 아니면 실제로 병의 발병 기전에 일정한 역할을 하는지는 아직 확실하지 않다. 다만 감염의 소견이 있거나 병이 일정 단계 이상 진행된 경우 전신적 항생제와 구강 살균 세정제의 사용을 권장하고 있다. 본 연구에서는 병변 부위의 균 동정 검사 상 Actinomyces은 1명에서 관찰 할 수 있었으며 일부 동정된 균들이 있었으나 실제 병원균인지의 여부는 확실하지 않았다. 하지만 모든 환자들이 항생제를 사용하였다.

비스포스포네이트 관련 악골 괴사에서 비스포스포네이트가 어떠한 기전으로 발병에 영향을 미치는지는 현재까지도 완전히 밝혀지지 않은 상태로 비스포스포네이트의 중단 여부 및 중단 기간, 그리고 재사용 여부에 아직 논란의 여지가 있으나 여러 연구들에서 비스포스포네이트의 사용을 중단한 이후 병변의 호전 양상을 보고한 바 있으며¹³, 2009년 새롭게 발표된 AAOMS 가이드라인에 따르면 진단이 되면 6~12개월 정도 중단할 것과 가능하다면 대체 약물을 투여 할 것을 권장하고 있다¹⁴. 또한 부갑상선 호르몬제와 같은 골형성촉진제의 사용이 비스포스포네이트 관련 악골 괴사의 치료에 도움을 줄 수 있다는 연구들도 발표되고 있으나 아직 더 연구가 필

요한 상태이다¹⁵. 본 연구에서는 환자들의 발병 시점 당시 비스포스포네이트 관련 악골 괴사에 대한 인식이 높지 않았으므로 비스포스포네이트 제제의 중단 여부, 중단 기간 혹은 재사용 여부에 대해서는 기록이 잘 되어 있지 않은 경우가 많아 정확히 알기 어려웠다. 또한 AAOMS 가이드라인에 따르면 침습적인 수술적 치료 역시 치주골의 범위를 넘어서는 병적 골절이나 누공을 형성 하는 등 3기의 경우에 한해서 최소한으로 할 것을 권장하고 있으나¹⁴, Stanton 등이 33명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 28명의 환자들이 병기와 무관하게 개별적인 환자들의 상태에 따라 수술적 치료를 시행하였고 그 결과 우수한 치료 결과를 보였음을 보고한 바 있다¹⁶. 본 연구에서도 20명의 환자 중 17명이 환자들이 수술적 치료를 시행하였고 이들 모두 병변이 호전되는 소견을 보였으며, 단 2명의 환자만이 내과적 치료만을 시행한 것으로 나타나 수술적 치료의 기준 대한 연구가 더 필요한 상태이다.

본 논문의 제한점으로는 후향적 연구이며, 병원 또는 지역사회 의 모든 환자를 조사하여 유병률을 조사한 것이 아니라 발견된 환자만을 분석한 것이고, 2개의 대학병원 자료로서 대한민국 전체를 대변한다고 보기는 어렵다는 점 등이다.

본 연구의 장점은 과거 국내에서도 이미 비스포스포네이트 관련 악골괴사에 관한 연구들이 보고된 바 있었으나 상대적으로 적은 수의 증례이었고, 본 연구에서는 비교적 많은 숫자인 20명의 비스포스포네이트 관련 악골괴사 환자를 대상으로 하였다. 또한 골다공증 관련하여 경구 비스포스포네이트 사용 환자와 악성 종양 관련하여 정주 비스포스포네이트 사용 환자를 비교 분석하였다.

본 연구는 대부분의 결과들이 기존에 발표된 외국의 보고들과 일치된 결과를 나타내었다. 하지만 상악골의 병변이 하악골보다 많은 점은 외국의 보고와 다른 점으로 생각된다. 이는 본 연구의 환자 수가 적고 모집하는 과정에서의 편견 때문으로 추정되며, 한국 환자들이 외국 환자에 비해 특히 상악골이 취약해서라고 보기는 힘들다. 그러나 향후 추가적인 분석과 연구가 필요하다고 사료된다.

현재까지 비스포스포네이트 관련 악골 괴사와 관련된 많은 연구들이 국내외에서 이루어져 왔으나 아직 정확한 기전, 발병률, 위험 인자, 치료 방법 등과 관련하여 논란이 있으며 이들을 해결하기 위해 향후에도 활발한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 비스포스포네이트 치료를 시작하기 전에 환자의 치아 상태를 미리 파악하여 발치 등의 침습적인 치료를 사전에 받도록 권장하고 구강 상태를 청결히 하도록 하여 발병을 예방하는 것이 중요하겠다.

참 고 문 헌

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
2. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, Decaestecker C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *The Laryngoscope* 2009;119:323-9.
3. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:356-76.
4. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
5. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
6. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36.
7. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaws induced by orally administrated bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteopros Int* 2007;18:1363-70.
8. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clinical Therapeutics* 2007;29:1548-58.
9. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Brounmand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
10. Kwon YD, Yoon BW, Walter C. Bisphosphonate, is it an emerging risk factor in oral surgery? *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2007;29:456-62.
11. Ruggiero SL, Mehrota B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
12. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
13. Kwon YD, Kim YR, Choi BJ, Lee DW, Kim DY. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence Int.* 2009;40:277-8.
14. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update. Approved by the Board of Trustees. 2009, January 15th. Available from URL:<http://www>.

- aaoms.org/docs/position-papers/bronj-update.pdf
15. Song KE, Min YK, Lee JK, Lee KB, Kwack KS, Chung YS. A probable case of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and recovery with parathyroid hormone treatment. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008;69(4):356-62.
 16. Stanton DC, Balasarian E. Outcomes of surgical management of bisphosphonate-related osteoporosis of the jaw: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Sur* 2009;67:943-50.

■ 국문초록 ■

목적: 본 연구는 국내에서 발생한 비스포스포네이트 관련 악골 괴사 20례의 임상 양상 및 위험 인자를 분석하고자 하였다.

방법: 아주대학교병원 및 경희대학교병원에서 20명의 비스포스포네이트 관련 악골 괴사 환자들이 모집되었으며, 이들의 의무기록 검토를 통한 후향적 연구로 진행되었다

결과: 15명의 환자는 골다공증의 치료를 위해, 5명의 환자는 악성 종양의 골 전이의 치료를 위하여 비스포스포네이트를 사용하였다. 남자가 6명, 여자가 14명이었고, 진단 당시 평균 연령은 69.4세(48~84)였다. 병변 부위는 상악골이 11명(55%)이었고, 하악골이 9명(45%)이었다. 6명(30%)이 당뇨병에 이환되어 있었으며, 류마티스 관절염 환자가 4명(20%)이었고, 당질코르티코이드 복용력이 명확히 있었던 환자는 6명(30%)이었다. 진단 당시 평균 비스포스포네이트의 사용기간은 3.3년이었고, 15명(75%)의 환자들이 악골 괴사 발병 이전에 발치를 한 과거력이 있었다.

결론: 고령, 여성 그리고 발치를 시행한 환자들에게서 비스포스포네이트 관련 악골 괴사가 잘 발생하며, 당뇨병의 병력이나 스테로이드의 사용 등도 영향을 미친다.

중심단어: 비스포스포네이트, 악골 괴사, 고령, 여성, 발치